

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN  
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad  
Intelectual  
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional  
21 de Junio de 2001 (21.06.2001)

PCT

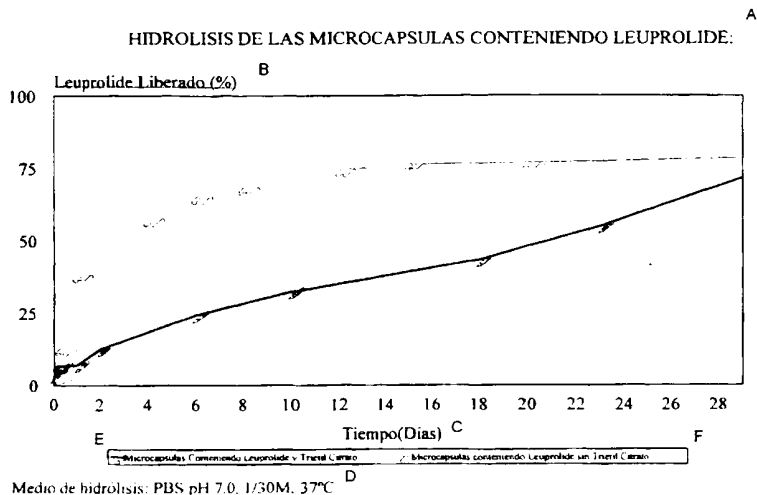
(10) Número de Publicación Internacional  
WO 01/43724 A1

- (51) Clasificación Internacional de Patentes<sup>7</sup>: A61K 9/16 (72) Inventores; e  
(21) Número de la solicitud internacional: PCT/ES00/00475 (75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): PARENTE  
(22) Fecha de presentación internacional: 15 de Diciembre de 2000 (15.12.2000) DUEÑA, Antonio [ES/ES]; Passeig Can Sagrera, 17-21,  
(25) Idioma de presentación: español E-08960 San Just Desvern (ES). GARCES GARCES,  
(26) Idioma de publicación: español Josep [ES/ES]; Francesc Macia, 19 3º 1ª, E-08760 Mar-  
(30) Datos relativos a la prioridad: torell (ES). BONILLA MUÑOZ, Angel [ES/ES]; Ciudad  
P 9902768 17 de Diciembre de 1999 (17.12.1999) ES Coperativa, 33, E-08830 Sant Boi de Llobregat (ES).  
(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo CUMILLERA COLOME, David [ES/ES]; Provenza, 36  
US): LIPOTEC, S.A. [ES/ES]; Santa Eulalia, 236-240, 4º 1a, E-08029 Barcelona (ES).  
(74) Mandatario: DAVILA BAZ, Angel; Goya No. 11,  
E-28001 Madrid (ES).  
(81) Estados designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,  
CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX.

[Continúa en la página siguiente]

(54) Title: MICROCAPSULES FOR SUSTAINED RELEASE OF DRUGS

(54) Título: MICROCAPSULAS PARA LA LIBERACION PROLONGADA DE FARMACOS



- A... HYDROLYSIS OF MICROCAPSULES CONTAINING LEUPROLIDE  
B... RELEASED LEUPROLIDE (%)  
C... TIME (DAYS)  
D... HYDROLYSIS MEDIUM  
E... MICROCAPSULES CONTAINING LEUPROLIDE AND TRIETHYL CITRATE  
F... MICROCAPSULES CONTAINING LEUPROLIDE AND NO THIETHYL CITRATE

(57) Abstract: The invention relates to microcapsules for the slow release of drugs, consisting of a lactic-co-glycolic copolymer to which a softener has been added and containing a pharmaceutically active drug.

(57) Resumen: Microcápsulas para la liberación lenta de fármacos, que están constituidas por un copolímero láctico-co-glicólico, al que se ha incorporado un plastificante y que contienen en su interior un fármaco de interés farmacéutico.

WO 01/43724 A1



MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

**Publicada:**

— Con informe de búsqueda internacional.

(84) Estados designados (*regional*): patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), patente europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

*Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase la sección "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al principio de cada número regular de la Gaceta del PCT.*

## **MICROCAPSULAS PARA LA LIBERACION PROLONGADA DE FARMACOS**

La presente invención relata un nuevo tipo de microcápsulas para la administración prolongada de fármacos y su procedimiento de preparación.

Una gran variedad de sistemas de administración han sido propuestos para drogas que requieren repetidas administraciones durante un largo periodo de tiempo. La estrategia descrita en la literatura como más exitosa, ha sido la microencapsulación de la droga a administrar en el seno de un polímero del tipo poliéster biodegradable y biocompatible como el poliláctico-co-glicólico (PLGA), estrategia de la cual existen en la literatura una gran cantidad de referencias, como por ejemplo: USP. 5,445,832; ES 2009346; CH 661 206; CH 665 558; ES 2037621; USP 4,652,441; ES 2020890; USP 4,728,721; USP 5,330,767; USP 4,917,893; USP 4,652,441; EP 0 145 240; EP 0 202 065; EP 0 190 833, entre otras.

Estos polímeros presentan la particularidad de degradarse lentamente en el interior del cuerpo liberando la droga que tienen atrapada en su interior, y los productos de degradación de estos polímeros (ácido láctico y ácido glicólico) están presentes de forma natural en el interior del organismo.

En las microcápsulas descritas en la literatura, es muy difícil conseguir una adecuada modulación de la liberación de la droga encapsulada, así como el evitar que se produzca una liberación inicial importante de droga. Ya que esto solo puede conseguirse cambiando la composición del polímero (relación láctico-glicólico o el peso molecular del mismo), lo cual habitualmente implica hacer modificaciones importantes en el procedimiento de obtención de las microcápsulas cada vez que se desea modificar el perfil de liberación de las microcápsulas obtenidas.

En el artículo publicado por Pitt et al. en Journal Biomedical Materials Research, Vol 13, pg 497-507, 1979, se describe que el citrato de tributilo acelera la liberación de fármacos, por ejemplo la progesterona, en las microcápsulas de polímeros polilácticos.

Como resultado de nuestras investigaciones hemos descubierto que la adición de pequeñas cantidades de ésteres del ácido cítrico al polímero constituyente de las microcápsulas, permite modular de una forma muy efectiva las características de liberación de las microcápsulas obtenidas, sin necesidad de modificar la composición del polímero. En la presente descripción se entenderá por modular la liberación de las microcápsulas una reducción en la liberación inicial de la droga encapsulada y una liberación de la misma que sea casi lineal en el tiempo.

Resulta sorprendente e inesperado, a la vista de lo descrito en Pitt et al, que la incorporación de pequeñas cantidades de ésteres del ácido cítrico en la preparación de microcápsulas de polímero láctico-co-glicólico que encapsulan un péptido de interés farmacéutico permita que la liberación de droga se produzca de una forma casi lineal y sin la presencia de liberaciones bruscas iniciales de fármaco.

Por tanto es objeto de esta invención consiste en proporcionar preparaciones farmacéuticas de microcápsulas de polímeros de los ácidos láctico y glicólico plastificados con pequeñas cantidades de ésteres del ácido cítrico, y conteniendo péptidos de interés farmacéutico.

La presente invención comprende también a la preparación y utilización de las mencionadas microcápsulas.

Los ésteres del ácido cítrico útiles a los efectos de la presente invención son los empleados habitualmente como plastificantes para polímeros farmacéuticos, tales como trietil citrato, tributil citrato y acetil tributil citrato. Resulta preferido el empleo de trietil citrato.

Se entiende por péptidos de interés farmacológico a:

- Análogos del LHRH como la triptorelina, el Leuprolide, la Goserelina, la Buserelina o el Cetrorelix
- Análogos de la Somatostatina, como la Somatostatina o el Octreotide
- Análogos de la Calcitonina humana como la Calcitonina de Salmón o la Carbocalcitonina.

La preparación de las microesferas puede realizarse siguiendo cualquiera de los métodos descritos en la literatura como por ejemplo los descritos en la patente USP 3,773,919. A modo de descripción y sin limitarse a ellos, los diferentes procedimientos de obtención de microcápsulas podrían agruparse en los siguientes apartados:

A) Métodos de coacervación:

Se prepara una disolución del polímero junto con el éster de ácido cítrico en un disolvente adecuado. En la disolución del polímero y el éster de ácido cítrico se suspende la droga a encapsular y se adiciona un no disolvente del polímero para forzar la deposición del polímero sobre los cristales de droga. Ejemplos de estos procedimientos sin utilizar el plastificante pueden encontrarse también en documentos como ES 2009346 o como EP 0 052 510

B) Métodos de emulsión doble:

La droga a encapsular se disuelve en agua o en una disolución de algún otro coadyuvante y se emulsiona en una disolución del polímero y el éster de ácido cítrico en un disolvente adecuado como por ejemplo el diclorometano. La emulsión resultante se emulsiona a su vez en agua o en una disolución acuosa de un emulsionante como puede ser el alcohol polivinílico. Una vez realizada esta segunda emulsión se elimina el disolvente en el que se disolvieron el polímero y el plastificante mediante evaporación o extracción. Las microcápsulas resultantes se obtienen directamente por filtración. Ejemplos de estos procedimientos pero sin utilizar el plastificante pueden encontrarse también en documentos como USP 4,652,441

C) Métodos de emulsión simple:

La droga a encapsular, el polímero y el éster de ácido cítrico se disuelven conjuntamente en un disolvente adecuado. Esta disolución se emulsiona en agua o en una disolución de un emulsionante como puede ser el alcohol polivinílico y se elimina el disolvente orgánico por evaporación o por extracción. Las microcápsulas resultantes se recuperan por filtración. Ejemplos de estos procedimientos sin utilizar el plastificante pueden encontrarse también en documentos como USP 5,445,832

**D) Métodos de evaporación de disolvente:**

La droga a encapsular, el polímero y el éster de ácido cítrico se disuelven conjuntamente en un disolvente adecuado. Esta disolución se evapora y el residuo resultante se microniza hasta el tamaño adecuado. Ejemplos de este procedimiento aunque sin utilizar el plastificante se pueden encontrar también en documentos como GB 2,209,937

En la presente invención, en todos los casos, el éster de ácido cítrico se deposita junto con el polímero, plastificándolo y modificando ventajosa y sustancialmente las características de hidrofobicidad, flexibilidad y la capacidad recubriente del polímero y el perfil de liberación de las microcápsulas obtenidas. Esto es reduciendo la liberación inicial de la droga encapsulada y haciendo que esta liberación sea casi lineal en el tiempo

**EJEMPLO N11:** Obtención de microcápsulas, conteniendo Leuprolide acetato que presentan una perfil de liberación de droga adecuado para un mes.

En 50 mL de diclorometano se disuelven 3g de trietil citrato y 1,45 g de polímero láctico-co-glicólico (Mw=50000 y relación entre monómeros láctico/glicólico 1/1). Cuando todo el polímero se ha disuelto se adicionan 67 mg de leuprolide acetato y se suspenden mediante sonicación.

Bajo intensa agitación se adicionan lentamente 63g de silicona de 350 cts. y cuando toda la silicona se ha adicionado se vierte el contenido del reactor sobre 2,5 L de n-heptano y se agita durante 1 hora.

Las microcápsulas se recuperan por filtración y se secan al vacío durante 48 horas.

**EJEMPLO N12:** Obtención de microcápsulas con liberación para un mes conteniendo Octreotide acetato

En 50 mL de diclorometano se disuelven 2g de trietil citrato y 1,45g de polímero láctico-co-glicólico (Mw=50000 y relación entre monómeros láctico/glicólico 1/1). Cuando todo el polímero se ha disuelto se adicionan 67 mg de octreotide acetato y se suspenden mediante sonicación.

Bajo intensa agitación se adicionan lentamente 70g de silicona 350 cts. y cuando toda la silicona se ha adicionado se vierte el contenido del reactor sobre 2,5 L de n-heptano y se agita durante 1 hora.

Las microcápsulas se recuperan por filtración y se secan al vacío durante 48 horas.

EJEMPLO N13: Obtención de microcápsulas con liberación para tres meses conteniendo Triptorelina acetato

En 50 mL de diclorometano se disuelven 2g de trietil citrato y 1,45g de polímero láctico-co-glicólico (Mw=50000 y relación entre monómeros láctico/glicólico 1/1). Cuando todo el polímero se ha disuelto se adicionan 45 mg de triptorelina acetato y se suspenden mediante sonicación.

Bajo intensa agitación se adicionan lentamente 70g de silicona 350 cts. y cuando toda la silicona se ha adicionado se vierte el contenido del reactor sobre 2,5 L de n-heptano y se agita durante 1 hora.

Las microcápsulas se recuperan por filtración y se secan al vacío durante 48 horas.

EJEMPLO N14: Determinación in vitro de la liberación de droga por parte de las microcápsulas obtenidas.

#### MATERIALES NECESARIOS:

12 Tubos de plástico de 10 mL de capacidad con tapón

1 Gradilla para los tubos

#### PROCEDIMIENTO:

En 12 tubos de 10 mL de plástico provistos de tapón se pesan aproximadamente 10 mg de microcápsulas conteniendo leuprolide obtenidas según el ejemplo n11.

En cada tubo se adicionan 2 mL de tampón fosfato 1/30 M y pH=7.0.

Se agita cada tubo suavemente para suspender las microcápsulas en el tampón. se tapan los tubos y se colocan en el interior de una estufa a 37°C.

La toma de muestras para el control de hidrólisis se realizará de acuerdo con la siguiente tabla:

Tabla N11: Toma de muestras para el análisis de leuprolide liberado.

<b>Tiempo</b>	<b>Tubo N</b>	<b>Tipo Análisis</b>
1h	1,2	sobrenadante
3h	3	sobrenadante
6h	4	sobrenadante
1d	5 y 6	pellet
2d	7	pellet
4d	8	pellet

18d	3 y 12	pellet
23d	9	pellet
29d	4 y 5	pellet

<b>Punto</b>	<b>Tubo N1</b>	<b>Tipo Análisis</b>
8d	10	pellet
11d	1 y 11	pellet
14d	2	pellet



El análisis del leuprolide liberado se realiza mediante HPLC en las siguientes condiciones:

COLUMNA: Kromasil C-8; 25x0,45 cm

ELUENTE: Acetonitrilo/Agua 30/70 + 0,05% ácido trifluoroacético

FLUJO: 1 mL/min.

DETECCION: U.V. 280nm

La toma de muestras se realiza en los tiempos indicados en la tabla N11 y el análisis se realiza por cuantificación del péptido liberado en el sobrenadante ( análisis de sobrenadante) o del péptido residual en el interior de las microcápsulas (análisis de pellet) dependiendo del tiempo de hidrólisis tal y como se indica en la tabla N11.

El resultado de este análisis se indica en la Figura N1 1, en la que se compara los resultados obtenido con un ensayo control efectuado con microcápsulas de leuprolide obtenidas de acuerdo con el método del ejemplo 1 en las que no se ha incorporado el citrato de dietilo.

### **REIVINDICACIONES**

- 1.- Una preparación farmacéutica de microcápsulas de copolímero láctico-co-glicólico que incorporan un péptido de interés farmacéutico, caracterizada porque el copolímero que forma las microcápsulas incorpora como aditivo un éster del ácido cítrico.
- 2.- Una preparación farmacéutica de microcápsulas según la reivindicación 1 caracterizada porque el éster de ácido cítrico se selecciona entre trietil citrato, tributil citrato y acetil tributil citrato.
- 3.- Una preparación farmacéutica de microcápsulas según la reivindicación 2 caracterizada porque el éster de ácido cítrico es el trietil citrato.
- 4.- Una preparación farmacéutica según la reivindicación 3 caracterizada porque la cantidad de trietil citrato contenida en la preparación oscila entre el 0,1% y el 60% del peso de copolímero.
- 5.- Una preparación farmacéutica según las reivindicaciones 1 a 4 caracterizada porque la relación porcentual entre las unidades de lactato y glicolato en el copolímero láctico-co-glicólico varía entre el 100% de lactato y el 90% de glicolato, ambos incluidos.
- 6.- Una preparación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizada porque el péptido de interés farmacéutico encapsulado es un análogo del LHRH.
- 7.- Una preparación farmacéutica según la reivindicación 6 caracterizada porque el análogo del LHRH se selecciona entre la Triptorelina, el Leuprolide, la Goserelina, la Buserelina o el Cetrorelix .
- 8.- Una preparación farmacéutica según las reivindicaciones 1 a 5 caracterizada porque el péptido de interés farmacéutico encapsulado es la Somatostatina o un análogo de la misma.

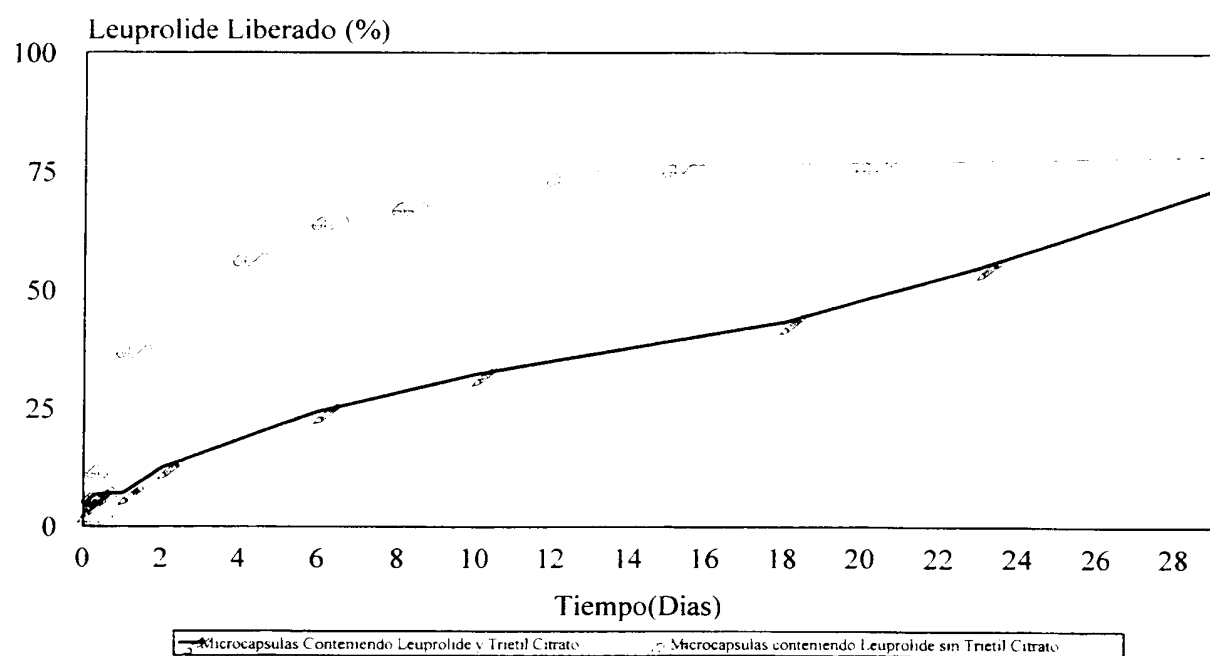
9.- Una preparación farmacéutica según la reivindicación 8 caracterizada porque el análogo de Somatostatina es el Octreotide.

10.- Una preparación farmacéutica según las reivindicaciones 1 a 5 caracterizada porque el péptido de interés farmacéutico encapsulado es un análogo de la Calcitonina humana.

11.- Una preparación farmacéutica según la reivindicación 10 caracterizada porque el análogo de la Calcitonina humana es la calcitonina de Salmón o la Carbocalcitonina.

**PAGE BLANK (USPTO)**

FIGURA N1 1: HIDROLISIS DE LAS MICROCAPSULAS CONTENIENDO LEUPROLIDE:



Medio de hidrólisis: PBS pH 7.0, 1/30M, 37°C

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/ES 00/00475

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 A61K9/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, CHEM ABS Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 195 45 257 A (SCHERING AG) 19 June 1997 (1997-06-19) page 2, paragraph 1 page 3, line 66 - page 4, line 8 page 4, line 16 - line 28; claims 1,2,6,7 ---	1-3,5,6
X	WO 97 14408 A (BIOGRAM AB ; GUSTAFSSON NILS OVE (SE); LAAKSO TIMO (SE); FYHR PETER) 24 April 1997 (1997-04-24) page 6, line 16 - line 26 page 7, line 34 - page 8, line 14 page 10, line 29 - line 34; claims 1,4-6,13,16; examples 1-4 --- -/--	1-3,5

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\* & \* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 March 2001

Date of mailing of the international search report

06/04/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040. Tx 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Marttin, E

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/ES 00/00475

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99 12549 A (DANBIOSYST UK LTD ;DAVIS STANLEY STEWART (GB); WATTS PETER JAMES ( ) 18 March 1999 (1999-03-18) page 3, line 19 -page 4, line 15 page 5, line 1 - line 14 page 6, line 5 -page 7, line 4; claims 1,2,7,8,15; figures 1,2,5; examples 2-6 -----	1-11
A	US 5 445 832 A (ORSOLINI PIERO ET AL) 29 August 1995 (1995-08-29) cited in the application column 2, line 8 -column 3, line 29; claims -----	1-11
A	US 5 525 646 A (MATHISEN TORBJORN ET AL) 11 June 1996 (1996-06-11) column 2, line 38 - line 60 column 4, line 42 - line 55 column 5, line 62 -column 7, line 57; claims 1,2; tables 1,2 -----	1-11



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/ES 00/00475

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19545257 A	19-06-1997	AU 712351 B	04-11-1999
		AU 7495596 A	19-06-1997
		CA 2238352 A	05-06-1997
		CN 1213963 A	14-04-1999
		WO 9719676 A	05-06-1997
		EP 0862418 A	09-09-1998
		HU 9903334 A	28-03-2000
		JP 2000501084 T	02-02-2000
		NO 982364 A	25-05-1998
		NZ 321592 A	28-10-1999
WO 9714408 A	24-04-1997	SE 505146 C	30-06-1997
		AU 699080 B	19-11-1998
		AU 7347896 A	07-05-1997
		CZ 9801173 A	16-09-1998
		DE 869774 T	02-06-1999
		EP 0869774 A	14-10-1998
		ES 2125209 T	01-03-1999
		HU 9901205 A	30-08-1999
		JP 2000501380 T	08-02-2000
		NO 981558 A	06-04-1998
		SE 9503672 A	20-04-1997
		US 6120787 A	19-09-2000
WO 9912549 A	18-03-1999	AU 8992598 A	29-03-1999
		EP 1011680 A	28-06-2000
		NO 20001219 A	09-03-2000
US 5445832 A	29-08-1995	CH 683149 A	31-01-1994
		AT 403348 B	26-01-1998
		AT 148992 A	15-06-1997
		AU 651711 B	28-07-1994
		AU 2043692 A	28-01-1993
		AU 652844 B	08-09-1994
		AU 2043792 A	28-01-1993
		BE 1005696 A	21-12-1993
		BE 1005697 A	21-12-1993
		BR 9205375 A	08-03-1994
		CA 2074320 A, C	23-01-1993
		CA 2074322 A	23-01-1993
		CH 683592 A	15-04-1994
		WO 9301802 A	04-02-1993
		CN 1070344 A, B	31-03-1993
		CZ 9300660 A	19-01-1994
		DE 4223282 A	28-01-1993
		DE 4223284 A	28-01-1993
		DE 9219084 U	25-09-1997
		DK 93892 A	23-01-1993
		DK 93992 A	23-01-1993
		ES 2037621 B	01-02-1994
		ES 2050070 A	01-05-1994
		FI 923320 A	23-01-1993
		FI 923321 A	23-01-1993
		FR 2679450 A	29-01-1993
		FR 2680109 A	12-02-1993
		GB 2257909 A, B	27-01-1993
		GB 2257973 A, B	27-01-1993
		GR 1001446 B	30-12-1993

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/ES 00/00475

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5445832 A		GR 92100323 A,B	24-05-1993
		HR 920229 A	30-04-1996
		HU 64234 A,B	28-12-1993
		IE 922366 A	27-01-1993
		IE 922367 A	27-01-1993
		IL 102590 A	13-07-1997
		IL 102591 A	10-06-1997
		IT 1259891 B	28-03-1996
		IT 1259892 B	28-03-1996
		JP 6172208 A	21-06-1994
		JP 2842736 B	06-01-1999
		JP 5221855 A	31-08-1993
		LU 88150 A	15-02-1993
		LU 88151 A	15-02-1993
		MX 9204268 A	31-03-1994
		NL 9201309 A	16-02-1993
		NL 9201310 A	16-02-1993
		NO 304136 B	02-11-1998
		NO 304057 B	19-10-1998
		NZ 243643 A	26-10-1993
US 5525646 A	11-06-1996	AT 168889 T	15-08-1998
		CA 2103541 A	05-09-1992
		DE 69226429 D	03-09-1998
		DE 69226429 T	01-04-1999
		EP 0574474 A	22-12-1993
		JP 6504702 T	02-06-1994
		NO 933139 A	03-11-1993
		WO 9215340 A	17-09-1992

# INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°  
PCT/ES 00/00475

## A. CLASIFICACION DE LA INVENCION

IPC 7 A61K9/16

Según la Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o la clasificación nacional y la IPC

## B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BUSQUEDA

Documentación mínima consultada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

IPC 7 A61K

Otra documentación consultada además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, cuando sea aplicable, términos de búsqueda utilizados)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS PERTINENTES

Categoría*	Identificación del documento, con indicación, cuando sea adecuado, de los pasajes pertinentes	N° de las reivindicaciones pertinentes
X	DE 195 45 257 A (SCHERING AG) 19 Junio 1997 (19.06.97) página 2, párrafo 1, página 3, línea 66, página 4, línea 8, página 4, línea 16, línea 28; reivindicaciones 1,2,6,7 ---	1-3,5,6
X	WO 97 14408 A (BIOGRAM AB ;GUSTAFSSON NILS OVE (SE); LAAKSO TIMO (SE); FYHR PETER) 24 Abril 1997 (24.04.97) página 6, línea 16 - línea 26, página 7, línea 34, página 8, línea 14, página 10, línea 29 - línea 34; reivindicaciones 1,4-6,13,16; ejemplos 1-4 ---	1-3,5
A	WO 99 12549 A (DANBIOSYST UK LTD ;DAVIS STANLEY STEWART (GB); WATTS PETER JAMES ()) página 3m línea 19 - página 4, línea 15, página 5, línea 1 - línea 14, página 6, línea 5 - página 7, línea 4; reivindicaciones 1,2,7,8,15; figuras 1,2,5; ejemplos 2-6	1-11

☒ En la continuación del Recuadro C se relacionan documentos adicionales.

☒ Véase el Anexo de la familia de patentes.

\* Categorías especiales de documentos citados:

"A" documento que define el estado general de la técnica que no se considera como particularmente pertinente

"E" documento anterior, publicado en la fecha de presentación internacional o con posterioridad a la misma

"L" documento que puede plantear dudas sobre reivindicación(es) de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la especificada)

"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional, pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada

"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud, pero que se cita para comprender el principio o la teoría que constituye la base de la invención

"X" documento de particular importancia; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que implique actividad inventiva cuando se considera el documento aisladamente

"Y" documento de especial importancia; no puede considerarse que la invención reivindicada implique actividad inventiva cuando el documento esté combinado con otro u otros documentos, cuya combinación sea evidente para un experto en la materia

"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes

Fecha en la que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional

26 Marzo 2001

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

06 Abril 2001

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional

Funcionario autorizado

Facsímil N°

Teléfono N°

# INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°  
PCT/ES 00/00475

C (Continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS PERTINENTES		
Categoría*	Identificación del documento, con indicación, cuando sea adecuado, de los pasajes pertinentes	N° de las reivindicaciones pertinentes
A	US 5 445 832 A (ORSOLINI PIERO ET AL) 29 Agosto 1995 (29.08.95) citada en la solicitud columna 2, línea 8 - columna 3, línea 29; reivindicaciones	1-11
A	US 5 525 646 A (MATHISEN TORBJORN ET AL) 11 Junio 1996 (11.06.96) columna 2, línea 38 - línea 60 columna 4, línea 42 - línea 55 columna 5, línea 62 - columna 7, línea 57; reivindicaciones 1,2; tables 1,2 ---	1-11

# **INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional n°

PCT/ES 00/00475

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
DE 19545257 A	19-06-1997	AU 712351 B	04-11-1999
		AU 7495596 A	19-06-1997
		CA 2238352 A	05-06-1997
		CN 1213963 A	14-04-1999
		WO 9719676 A	05-06-1997
		EP 0862418 A	09-09-1998
		HU 9903334 A	28-03-2000
		JP 2000501084 T	02-02-2000
		NO 982364 A	25-05-1998
		NZ 321592 A	28-10-1999
WO 9714408 A	24-04-1997	SE 505146 C	30-06-1997
		AU 699080 B	19-11-1998
		AU 7347896 A	07-05-1997
		CZ 9801173 A	16-09-1998
		DE 869774 T	02-06-1999
		EP 0869774 A	14-10-1998
		ES 2125209 T	01-03-1999
		HU 9901205 A	30-08-1999
		JP 2000501380 T	08-02-2000
		NO 981558 A	06-04-1998
		SE 9503672 A	20-04-1997
		US 6120787 A	19-09-2000
WO 9912549 A	18-03-1999	AU 8992598 A	29-03-1999
		EP 1011680 A	28-06-2000
		NO 20001219 A	09-03-2000
US 5445832 A	29-08-1995	CH 683149 A	31-01-1994
		AT 403348 B	26-01-1998
		AT 148992 A	15-06-1997
		AU 651711 B	28-07-1994
		AU 2043692 A	28-01-1993
		AU 652844 B	08-09-1994
		AU 2043792 A	28-01-1993
		BE 1005696 A	21-12-1993
		BE 1005697 A	21-12-1993
		BR 9205375 A	08-03-1994
		CA 2074320 A,C	23-01-1993
		CA 2074322 A	23-01-1993
		CH 683592 A	15-04-1994
		WO 9301802 A	04-02-1993
		CN 1070344 A,B	31-03-1993
		CZ 9300660 A	19-01-1994
		DE 4223282 A	28-01-1993
		DE 4223284 A	28-01-1993
		DE 9219084 U	25-09-1997
		DK 93892 A	23-01-1993
		DK 93992 A	23-01-1993
		ES 2037621 B	01-02-1994
		ES 2050070 A	01-05-1994
		FI 923320 A	23-01-1993
		FI 923321 A	23-01-1993
		FR 2679450 A	29-01-1993
		FR 2680109 A	12-02-1993
		GB 2257909 A,B	27-01-1993

**INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional n°

PCT/ES 00/00475

Documento de patent citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
US 5445832 A		GB 2257973 A,B	27-01-1993
		GR 1001446 B	30-12-1993
		GR 92100323 A,B	24-05-1993
		HR 920229 A	30-04-1996
		HU 64234 A,B	28-12-1993
		IE 922366 A	27-01-1993
		IE 922367 A	27-01-1993
		IL 102590 A	13-07-1997
		IL 102591 A	10-06-1997
		IT 1259891 B	28-03-1996
		IT 1259892 B	28-03-1996
		JP 6172208 A	21-06-1994
		JP 2842736 B	06-01-1999
		JP 5221855 A	31-08-1993
		LU 88150 A	15-02-1993
		LU 88151 A	15-02-1993
		MX 9204268 A	31-03-1994
		NL 9201309 A	16-02-1993
		NL 9201310 A	16-02-1993
		NO 304136 B	02-11-1998
		NO 304057 B	19-10-1998
		NZ 243643 A	26-10-1993
US 5525646 A	11-06-1996	AT 168889 T	15-08-1998
		CA 2103541 A	05-09-1992
		DE 69226429 D	03-09-1998
		DE 69226429 T	01-04-1999
		EP 0574474 A	22-12-1993
		JP 6504702 T	02-06-1994
		NO 933139 A	03-11-1993
		WO 9215340 A	17-09-1992



## PATENT COOPERATION TREATY



From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

**PCT**NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF  
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT  
OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

To:

DAVILA BAZ, ANGEL  
C/GOYA 11  
28001-MADRID  
SPAINDate of mailing  
(day/month/year)

06/04/2001

Applicant's or agent's file reference

P. 667/00

**FOR FURTHER ACTION**

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/ES 00/ 00475

International filing date  
(day/month/year)

15/12/2000

Applicant

LIPOTEC, S.A.

1. ☒ The applicant is hereby notified that the International Search Report has been established and is transmitted herewith.

**Filing of amendments and statement under Article 19:**

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

**When?** The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

**Where?** Directly to the International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland  
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

**For more detailed instructions,** see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no International Search Report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect is transmitted herewith.

3. ☐ **With regard to the protest** against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. **Further action(s):** The applicant is reminded of the following:

Shortly after **18 months** from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

Within **19 months** from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later).

Within **20 months** from the priority date, the applicant must perform the prescribed acts for entry into the national phase before all designated Offices which have not been elected in the demand or in a later election within 19 months from the priority date or could not be elected because they are not bound by Chapter II.

Name and mailing address of the International Searching Authority

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL-2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Jaap Hurenkamp

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



## NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the PCT Applicant's Guide, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions respectively.

### INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

#### What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

#### When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

#### Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

#### How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

#### What documents must/may accompany the amendments?

##### Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## NOTES TO FORM PCT/ISA/220 (continued)

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:  
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:  
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:  
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or  
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:  
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

### "Statement under article 19(1)" (Rule 46.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

**It must be in the language in which the international application is to be published.**

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

### **Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed**

If, at the time of filing any amendments under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the same time of filing the amendments with the International Bureau, also file a copy of such amendments with the International Preliminary Examining Authority (see Rule 62.2(a), first sentence).

### **Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase**

The applicant's attention is drawn to the fact that, where upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# PATENT COOPERATION TREATY

# PCT

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference <b>P. 667/00</b>	<b>FOR FURTHER ACTION</b> <small>see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.</small>	
International application No. <b>PCT/ES 00/ 00475</b>	International filing date (day/month/year) <b>15/12/2000</b>	(Earliest) Priority Date (day/month/year) <b>17/12/1999</b>
Applicant <b>LIPOTEC, S.A.</b>		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 3 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

**1. Basis of the report**

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

b. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing :

☐ contained in the international application in written form.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box I).

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box II).

4. With regard to the **title**,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

**MICROCAPSULES FOR SUSTAINED RELEASE OF DRUGS**

5. With regard to the **abstract**,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No.

☒ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

1  
☐ None of the figures.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/ES 00/00475

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 195 45 257 A (SCHERING AG) 19 June 1997 (1997-06-19) page 2, paragraph 1 page 3, line 66 - page 4, line 8 page 4, line 16 - line 28; claims 1,2,6,7 ---	1-3,5,6
X	WO 97 14408 A (BIOGRAM AB ; GUSTAFSSON NILS OVE (SE); LAAKSO TIMO (SE); FYHR PETER) 24 April 1997 (1997-04-24) page 6, line 16 - line 26 page 7, line 34 - page 8, line 14 page 10, line 29 - line 34; claims 1,4-6,13,16; examples 1-4 --- -/--	1-3,5

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- \*8\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 March 2001

Date of mailing of the international search report

06/04/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Marttin, E

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/ES 00/00475

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
A	<p>WO 99 12549 A (DANBIOSYST UK LTD ;DAVIS STANLEY STEWART (GB); WATTS PETER JAMES ( ) 18 March 1999 (1999-03-18) page 3, line 19 -page 4, line 15 page 5, line 1 - line 14 page 6, line 5 -page 7, line 4; claims 1,2,7,8,15; figures 1,2,5; examples 2-6 -----</p>	1-11
A	<p>US 5 445 832 A (ORSOLINI PIERO ET AL) 29 August 1995 (1995-08-29) cited in the application column 2, line 8 -column 3, line 29; claims -----</p>	1-11
A	<p>US 5 525 646 A (MATHISEN TORBJORN ET AL) 11 June 1996 (1996-06-11) column 2, line 38 - line 60 column 4, line 42 - line 55 column 5, line 62 -column 7, line 57; claims 1,2; tables 1,2 -----</p>	1-11

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/ES 00/00475

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19545257 A	19-06-1997	AU 712351 B AU 7495596 A CA 2238352 A CN 1213963 A WO 9719676 A EP 0862418 A HU 9903334 A JP 2000501084 T NO 982364 A NZ 321592 A	04-11-1999 19-06-1997 05-06-1997 14-04-1999 05-06-1997 09-09-1998 28-03-2000 02-02-2000 25-05-1998 28-10-1999
WO 9714408 A	24-04-1997	SE 505146 C AU 699080 B AU 7347896 A CZ 9801173 A DE 869774 T EP 0869774 A ES 2125209 T HU 9901205 A JP 2000501380 T NO 981558 A SE 9503672 A US 6120787 A	30-06-1997 19-11-1998 07-05-1997 16-09-1998 02-06-1999 14-10-1998 01-03-1999 30-08-1999 08-02-2000 06-04-1998 20-04-1997 19-09-2000
WO 9912549 A	18-03-1999	AU 8992598 A EP 1011680 A NO 20001219 A	29-03-1999 28-06-2000 09-03-2000
US 5445832 A	29-08-1995	CH 683149 A AT 403348 B AT 148992 A AU 651711 B AU 2043692 A AU 652844 B AU 2043792 A BE 1005696 A BE 1005697 A BR 9205375 A CA 2074320 A,C CA 2074322 A CH 683592 A WO 9301802 A CN 1070344 A,B CZ 9300660 A DE 4223282 A DE 4223284 A DE 9219084 U DK 93892 A DK 93992 A ES 2037621 B ES 2050070 A FI 923320 A FI 923321 A FR 2679450 A FR 2680109 A GB 2257909 A,B GB 2257973 A,B GR 1001446 B	31-01-1994 26-01-1998 15-06-1997 28-07-1994 28-01-1993 08-09-1994 28-01-1993 21-12-1993 21-12-1993 08-03-1994 23-01-1993 23-01-1993 15-04-1994 04-02-1993 31-03-1993 19-01-1994 28-01-1993 28-01-1993 25-09-1997 23-01-1993 23-01-1993 01-02-1994 01-05-1994 23-01-1993 23-01-1993 29-01-1993 12-02-1993 27-01-1993 27-01-1993 30-12-1993

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/ES 00/00475

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5445832 A		GR 92100323 A,B	24-05-1993
		HR 920229 A	30-04-1996
		HU 64234 A,B	28-12-1993
		IE 922366 A	27-01-1993
		IE 922367 A	27-01-1993
		IL 102590 A	13-07-1997
		IL 102591 A	10-06-1997
		IT 1259891 B	28-03-1996
		IT 1259892 B	28-03-1996
		JP 6172208 A	21-06-1994
		JP 2842736 B	06-01-1999
		JP 5221855 A	31-08-1993
		LU 88150 A	15-02-1993
		LU 88151 A	15-02-1993
		MX 9204268 A	31-03-1994
		NL 9201309 A	16-02-1993
		NL 9201310 A	16-02-1993
		NO 304136 B	02-11-1998
		NO 304057 B	19-10-1998
		NZ 243643 A	26-10-1993
US 5525646 A	11-06-1996	AT 168889 T	15-08-1998
		CA 2103541 A	05-09-1992
		DE 69226429 D	03-09-1998
		DE 69226429 T	01-04-1999
		EP 0574474 A	22-12-1993
		JP 6504702 T	02-06-1994
		NO 933139 A	03-11-1993
		WO 9215340 A	17-09-1992

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**